



بررسی فنوتیپ بیماران مبتلا به فنیل کتونوری شناخته شده در استان قزوین تا سال ۱۳۹۴

Studying on phenotype of the patients with PKU in Qazvin until ۱۳۹۴



علوم پزشکی قزوین



منابع



اطلاعات تفصیلی



مجری و همکاران



صفحه نخست سامانه

چاپ صفحه

مجریان: فاطمه صفاری

کلمات کلیدی: فنیل کتونوری-فنوتیپ-علائم بالینی



اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۱۷۰۹
عنوان فارسی طرح	بررسی فنوتیپ بیماران مبتلا به فنیل کتونوری شناخته شده در استان قزوین تا سال ۱۳۹۴
عنوان لاتین طرح	Studying on phenotype of the patients with PKU in Qazvin until ۱۳۹۴
کلمات کلیدی	فنیل کتونوری-فنوتیپ-علائم بالینی
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۶۰۰
ضرورت انجام تحقیق	با توجه به مشکلات وسیع بیماران و به منظور بهبود کیفیت زندگی شان مطالعات و بررسی جمعیت بیماران کمک بیشماری به آن ها خواهد کرد، با توجه به اینکه تاکنون مطالعه ای مشابه و با این هدف در سطح استان قزوین انجام نشده و با توجه به شیوع نسبتا بالای بیماری و بار اجتماعی-اقتصادی بالای بیماری در خصوص عوارض جبران ناپذیر در صورت عدم درمان PKU تصمیم گرفتیم به بررسی علائم و فنوتیپ بیماران شناخته شده در استان و تعیین اثر غربالگری در شناسایی و عوارض بیماری بپردازیم.

این مطالعه به روش مقطعی بر روی بیماران مبتلا به فنیل کتونوری شناخته شده استان قزوین انجام میشود. همه بیماران مبتلا به روش سرشماری وارد مطالعه می شوند و اطلاعات مربوط به بیماری نظیر نتایج آزمایش فنیل آلانین توسط پزشک معاینه کننده جمع آوری و ثبت میشود. اطلاعات مربوط به فنوتیپ شامل (قد-وزن-راش پوستی-اختلال تکامل در راه رفتن، صحبت کردن و علائم بالینی شامل اختلال اوتیسم و بهره هوشی و...) از پرونده بیماران استخراج میگردد و یا از بیماران پرسیده میشود.



اطلاعات مجری و همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
فاطمه صفاری	استاد راهنمای اول	استاد راهنما	فوق تخصص	drfa_saffari@yahoo.com
زهره یزدی	استاد مشاور	آنالیز آماری	تخصص	yazdizohreh@yahoo.com
شبنم جلیل القدر	استاد مشاور	استاد مشاور	تخصص	shabnam_jalilolqadr@yahoo.com



اطلاعات تفصیلی

عنوان	متن
چکیده طرح	با توجه به مشکلات وسیع بیماران و به منظور بهبود کیفیت زندگی شان مطالعات و بررسی جمعیت بیماران کمک بیشماری به آن ها خواهد کرد، با توجه به اینکه تاکنون مطالعه ای مشابه و با این هدف در سطح استان قزوین انجام نشده و با توجه به شیوع نسبتا بالای بیماری و بار اجتماعی-اقتصادی بالای بیماری در خصوص عوارض جبران ناپذیر در صورت عدم درمان PKU تصمیم گرفتیم به بررسی علائم و فنوتیپ بیماران شناخته شده در استان و تعیین اثر غربالگری در شناسایی و عوارض بیماری بپردازیم.
پیشینه طرح	تا کنون مطالعه ای مشابه در استان انجام نشده است
فهرست کلی فصول	عنوان- بیان مسئله و بررسی متون- اهداف- فرضیه ها- جدول متغیر ها- جدول زمان بندی- هزینه ها- منابع
هدف از اجرا	تعیین فنوتیپ بیماران مبتلا به فنیل کتونوری شناخته شده در استان قزوین تا سال ۱۳۹۴
فرضیات یا سوالات پژوهشی	۱- فراوانی جنسی در بیماران مبتلا به PKU در استان قزوین چقدر است؟ ۲- راش های اگزما تیک در چند درصد از بیماران مبتلا به PKU استان قزوین وجود دارد؟ ۳- میانگین سطح فنیل آلانین در بیماران مبتلا PKU استان قزوین در دو گروه تشخیص داده شده قبل و بعد از غربالگری چقدر است؟ ۴- اختلالات تکاملی (تاخیر در راه رفتن و صحبت کردن و کوتاهی قد) در دو گروه تشخیص داده شده قبل و بعد از غربالگری چگونه است؟ ۵- شیوع اوتیسم در بیماران مبتلا به PKU در دو گروه تشخیص داده شده قبل و بعد از غربالگری چقدر است؟ ۶- شیوع تشنج در بیماران مبتلا به PKU استان قزوین دو گروه تشخیص داده شده قبل و بعد از غربالگری چقدر است؟ ۷- شیوع منسوب بودن والدین در بیماران مبتلا به PKU استان قزوین چقدر است؟ ۸- سطح تحصیلات بیماران مبتلا به

PKU در استان قزوین دو گروه تشخیص داده شده قبل و بعد از غربالگری چقدر است؟ ۹-چند درصد از بیماران PKU استان قزوین دارای سابقه خانوادگی مثبت فنیل کتونوری میباشند؟

چه موسساتی می‌توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	تشخیص و درمان
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	
کلید واژه های فارسی	فنیل کتونوری-علائم بالینی-فنتوتیپ
روش پژوهش و تکنیک‌های اجرایی	این مطالعه به روش مقطعی بر روی بیماران مبتلا به فنیل کتونوری شناخته شده استان قزوین انجام میشود. همه بیماران مبتلا به روش سرشماری وارد مطالعه می شوند و اطلاعات مربوط به بیماری نظیر نتایج آزمایش فنیل آلانین توسط پزشک معاینه کننده جمع آوری و ثبت میشود. اطلاعات مربوط به فنتوتیپ شامل(قد-وزن-راش پوستی-اختلال تکامل در راه رفتن، صحبت کردن و علائم بالینی شامل اختلال اوتیسم و بهره هوشی و...) از پرونده بیماران استخراج میگردد و سایر اطلاعات، نواقص پرونده، اطلاعات دموگرافیک(سن، تحصیلات)جمع آوری و از همه پرسیده میشود.
دلایل ضرورت و توجیه انجام کار	تشخیص زودرس و درمان زودرس بیماری از اثرات شدید این ناهنجاری می کاهد. هرچند حتی بیماران با تشخیص زودرس درمان خوب نیز تجربه ناتوانایی های پنهانی را داشته اند از جمله کاستی های ظریف در عملکرد اجرایی و کاهش اندک در سرعت پردازش مغز، مشکلات اجتماعی و احساسی که ممکن است برای سال های سال ناشناخته و مورد بی توجهی باقی بماند. عملکرد ضعیف این افراد حتی روی درمان اثر می گذارد، نقص های روانی اجتماعی که ممکن است از نظر دور بماند شامل مشکلاتی از قبیل ارتباط بین فردی، کسب استقلال، رسیدن به اهداف آموزشی و داشتن پیشرفت عاطفی احساسی سالم و صحیح. در بزرگسالان این ناتوانایی ها بر بازده کاری و ارتباط اجتماعی ایشان موثر است، در بیماران یک رابطه غیر مستقیم بین کیفیت زندگی و عملکرد اجرایی هست که در صورت فقدان علائم بارز روانی شاهد افسردگی خفیف و نشانه های اضطرابی هستیم (۴)* از این رو با توجه به مشکلات وسیع بیماران و به منظور بهبود کیفیت زندگی شان مطالعات و بررسی جمعیت بیماران کمک بیشماری به آن ها خواهد کرد، با توجه به اینکه تاکنون مطالعه ای مشابه و با این هدف در سطح استان قزوین انجام نشده و با توجه به شیوع نسبتا بالای بیماری و بار اجتماعی-اقتصادی بالای بیماری در خصوص عوارض جبران ناپذیر در صورت عدم درمان PKU تصمیم گرفتیم به بررسی علائم و فنتوتیپ بیماران شناخته شده در استان و تعیین اثر غربالگری در شناسایی و عوارض بیماری بپردازیم
کلید واژه های فارسی بازنگری شده	
فهرست منابع و مراجع علمی داخلی	
فهرست منابع و مراجع علمی خارجی	
خلاصه نتیجه اجرای طرح	
سابقه علمی طرح و پژوهش های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران	
خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده	

ملاحظات گروه	
ملاحظات ناظر	
HomeAddress	
WorkPlace	
جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری	
بیان مسأله و بررسی متون	<p>(Phenylketonuria (PKU) یکی از شایعترین اختلالات در متابولیسم اسیدهای آمینه و یک بیماری مهم ژنتیکی است. این بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان زود هنگام، آسیب برگشت ناپذیر به مغز رادر پی خواهد داشت که تظاهر بالینی آن عقب ماندگی شدید ذهنی میباشد میزان بروز PKU بین سفید پوستان بطور کلی ۱ در ۱۰۰۰۰ تولد زنده است ولی بالاترین بروز در جهان از ایران و کشورهای همجوار گزارش شده است، به طوری که میزان بروز آن در ترکیه حدود ۱ در ۴۰۰۰ و در ایران ۱ در ۳۶۲۷ تولد زنده برآورد میشود (۱)* شیوع بیماری در نقاط مختلف دنیا متفاوت میباشد. حداکثر فراوانی در ترکیه و ایرلند گزارش شده است و حداقل آن در ژاپن و یهودیان اشکنازی است (۲)* شدت هایپر فنیل آلانینمی به میزان کمبود آنزیم بستگی دارد و افزایش شدید در غظت آن (بیش از ۲۰ میلی گرم/دسی لیتر) تا افزایش مختصر (۶-۲ میلی گرم/دسی لیتر یا ۳۶۰-۱۲۰ میکرو مول/لیتر) در متابولیت های آن متغیر است. بیماران میتوانند نیاز به رژیم درمانی داشته یا نداشته باشند که این امر بر اساس سطح پلاسمایی فنیل آلانین است. اصلی ترین ارگان درگیر در بیماران، مغز میباشد. سطوح بالای فنیل آلانین در خون باعث اشیاع ترانسپورترهای سد خونی-مغزی بوده که موجب میشود برداشت سایر اسید آمینه های بزرگ نظیر تیروزین و تریپتوفان توسط مغز کاهش یابد که آن نیز به نوبه خود موجب آسیب مغزی میشود. اما مکانیسم دقیق آسیب به علت بالا بودن سطح اینترا سربال فنیل آلانین مشخص نیست. در تعداد کمی از بالغین مبتلا به PKU دیده شده است که بدون هیچ درمانی با رژیم غذایی محدود از نظر فنیل آلانین هوش طبیعی وجود داشته است. (۳)* شیرخواران مبتلا در هنگام تولد طبیعی بوده و در صورت عدم درمان است که عقب ماندگی ذهنی با گذشت زمان ایجاد میشود. تاخیر توانایی شناختی در ماه های اول روی نمیدهد. در صورت عدم درمان ۵۰ تا ۷۰ درصد بیماران دارای ضریب هوشی کمتر از ۳۵ بوده و ۸۸ تا ۹۰٪ آن ها نیز کمتر از ۶۵ بوده است و تنها ۲٪ تا ۵٪ بیماران در صورت عدم درمان ضریب هوشی نزدیک به افراد طبیعی برخوردار خواهند بود. استفراغ گاه به قدری شدید است که با انسداد پیلور نیز اشتباه میشود و میتواند به عنوان اولین علامت تظاهر یابد. کودکان بزرگتر درمان نشده بیش فعال میشوند و دچار رفتار های اوتیسمیک میگرددند که شامل حرکات بی هدف دست، آتوز و تکانه های ریتمیک است. این بیماران دارای چهره روشن تر نسبت به خواهران و برادران غیر بیمار خود میباشند همچنین در برخی از آنها راش های اگزما تیک یا سبورئیک دیده میشود که خفیف بوده و با رشد کودک از بین میرود. از طرف دیگر دیگر این بیماران بوی ناخوشایند اسید فنیل استیک (بوی موش یا کپک) می دهند. نشانه های نورولوژیک در این بیماران شامل تشنج ۲۵٪، اسپاسیتی و ترمور است. میکروسفالی، ماگز یلاری برجسته، وسیع بودن فاصله دندان ها ۰ هیپوپلازی مینای دندان و تاخیر رشد از دیگر یافته های شایع در کودکان درمان نشده است. (۳)* به علت تکامل تدریجی تظاهرات هایپر فنیل آلانینمی تشخیص زودرس معمولاً با غربالگری انبوه تمام شیر خواران صورت میگیرد در شیرخوارانی که نتایج غربالگری آن ها از نظر هایپر فنیل آلانینمی مثبت است باید سنجش کمی فنیل آلانین صورت گیرد. روش انتخابی مناسب انجام اسپکترومتری بوده است که تمامی انواع هایپر فنیل آلانینمی را با موارد مثبت کاذب اندک و دقت بالا شناسایی میکند. استفاده از نسبت فنیل آلانین به تیروزین از موارد مثبت کاذب میکاهد. پیشنهاد میشود چک سطح فنیل آلانین در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول بعد از تغذیه با پروتئین صورت بگیرد تا موارد منفی کاذب به ویژه در انواع خفیف کاهش یابد. (۳)* تشخیص زودرس و درمان زودرس بیماری از اثرات شدید این ناهنجاری می کاهد. هرچند حتی</p>

بیماران با تشخیص زودرس درمان خوب نیز تجربه ناتوانایی های پنهانی را داشته اند از جمله کاستی های ظریف در عملکرد اجرایی و کاهش اندک در سرعت پردازش مغز، مشکلات اجتماعی و احساسی که ممکن است برای سال های سال ناشناخته و مورد بی توجهی باقی بماند. عملکرد ضعیف این افراد حتی روی درمان اثر می گذارد، نقص های روانی اجتماعی که ممکن است از نظر دور بماند شامل مشکلاتی از قبیل ارتباط بین فردی، کسب استقلال، رسیدن به اهداف آموزشی و داشتن پیشرفت عاطفی احساسی سالم و صحیح. در بزرگسالان این ناتوانایی ها بر بازده کاری و ارتباط اجتماعی ایشان موثر است، در بیماران یک رابطه غیر مستقیم بین کیفیت زندگی و عملکرد اجرایی هست که در صورت فقدان علائم بارز روانی شاهد افسردگی خفیف و نشانه های اضطرابی هستیم (۴)* از این رو با توجه به مشکلات وسیع بیماران و به منظور بهبود کیفیت زندگی شان مطالعات و بررسی جمعیت بیماران کمک بیشماری به آن ها خواهد کرد، با توجه به اینکه تاکنون مطالعه ای مشابه و با این هدف در سطح استان قزوین انجام نشده و با توجه به شیوع نسبتا بالای بیماری و بار اجتماعی-اقتصادی بالای بیماری در خصوص عوارض جبران ناپذیر در صورت عدم درمان PKU تصمیم گرفتیم به بررسی علائم و فنوتیپ بیماران شناخته شده در استان و تعیین اثر غربالگری در شناسایی و عوارض بیماری پردازیم. بررسی متون مطالعات جهان: مطالعه ای در سال ۲۰۱۳ توسط christel salewski و همکارانش تحت عنوان 'کیفیت زندگی والدین بیماران مبتلا به PKU' انجام شد. تا کنون مطالعات کمی روی والدین این فرزندان انجام شده است، در این مطالعه مقطعی ۸۹ زوج یک خود سنجش گر را درباره کیفیت زندگی، استرس خانوادگی، تأیید اجتماعی و کنار آمدن با اوضاع را پر کرده اند، نتایج این مطالعه نشان داد که والدین کودکان کم سن و سال بیشتر در معرض آسیب هستند و در اعضای تیم سلامت باید این قشر آسیب پذیر را شناسایی کرد آن ها در جهت حمایت اجتماعی قرار داده و توانمند سازند. (۵) در مطالعه مقطعی انجام شده توسط bostch که به بررسی علائمی شامل مشکلات سایکولوژی بیماران مبتلا به PKU پرداخت بررسی نقصی را در عملکرد اجرایی در کودکان و بزرگسالانی که سریع هم درمان شده اند نشان داد. مشکلاتی شامل ارتباط بین فردی مختل، افسردگی، نداشتن استقلال، عدم پیشرفت احساسات عاطفی سالم (۴)* در سال ۲۰۰۴ مطالعه ای توسط hendriks و walter انجام شد بر اساس این مطالعه اثر غربالگری و یافتن سریع بیماری و درمان رژیمی موثر به پیشرفت نرمال مبتلایان می انجامد، پیشنهاد انگلیسی ها بر رژیم درمانی تا بزرگسالی است. زنان مبتلا که قصد بارداری دارند باید در این دوره تحت رژیم سخت باشند در این مطالعه فالوآپ طولانی مدت بیماران با رژیم تحت کنترل نوزادان تحت غربالگری شروع شد که نشان آی کیو تقریباً به طور کامل حفظ می شود. برای رسیدن به بهترین نتیجه نوزادان باید در بیست روز اول تحت رژیم غذایی قرار بگیرند. کنترل متعاقب فنیل آلانین در آی کیو نهایی موثر است، اثر مضر بر آی کیو با افزایش سن بسیار کمتر می شود و بعد از ۱۲-۱۴ سالگی حداقل می شود. مشکلات رفتاری در کودکان بسیار شایع است که میتواند ناشی از افزایش فنیل آلانین باشد اما مشکلات ناشی از یک رژیم محدود شده هم میتواند مهم باشد. (۶)* مطالعات ایران: در یک مطالعه که توسط پریسا آقاسی و همکارانش بر روی بیماران مبتلا به PKU انجام شده است هدف مقایسه هوشی و همچنین اختلال تکاملی کودکان مبتلا به فنیل کتونوری با افراد نرمال در غربالگری عمومی بوده است، در روش کوهورت ۴۱ کودک دارای کرایتری و ۴۱ کودک سالم مورد ارزیابی قرار گرفتند. سومین نسخه توانایی های اولیه هوشی و کسلر (Wechsler) برای بچه های بالای ۴ سال و پرسش نامه ی سن ها و استیج ها برای ارزیابی تکامل در کودکان بالای ۵ سال انجام شد، نتیجه به این صورت بود که در تست مقایسه هوش بین دو گروه اختلاف واضحی مشاهده شد، حتی باتشخیص سریع بیماری این کودکان در مقایسه با جمعیت نرمال نقایص هوشی و تکاملی نشان می دهند. (۷)* در مطالعه ای که در سال ۹۰ توسط کاظم پریور-سید مرتضی سیفتی و همکارانش تحت عنوان 'بررسی کارایی مارکر VNTR ژن PAH برای شناسایی ناقلین در استان یزد انجام شد. ۲۴ نفر شامل ۹ فرد مبتلا به PKU و خواهران و برادران سالم و والدین آنها مورد ارزیابی قرار گرفتند پس از استخراج قطعه DNA از خون افراد ژن VNTR به کمک روش PCR تکثیر و با تکنیک الکتروفورز بررسی شد. در این تحقیق ال ۸ تکرار بیشترین فراوانی را در بین کروموزوم ها داشت. این مطالعه نشان داد که تنوع الی مارکر VNTR در جمعیت مناسب بوده و در بیش از ۳/۲ موارد امکان تشخیص وضعیت ناقل بودن بستگان با بررسی این مارکر وجود دارد. (۱)* مطالعه ی دیگری توسط

صادق ولیان و همکارانش (بخش ژنتیک گروه زیست شناسی دانشگاه اصفهان) تحت عنوان شیوع بیماری فنیل کتونوری در بین مددجویان آسایشگاه های بهزیستی اصفهان انجام شد. در این مطالعه ۱۵۴۱ نفر از مددجویان مورد مطالعه ژنتیکی قرار گرفتند و تعداد ۶۱۱ نفر از افراد فوق که مشکوک به این بیماری بودند نمونه گیری به عمل آمد با استفاده از تست اختصاصی گاتری میزان فنیل آلانین خون افراد مورد ارزیابی قرار گرفت از بین ۶۱۱ نفر ۳۳ نفر نمونه مثبت شناسایی گردید. بررسی ارتباط فامیلی افراد نشان داد ۶۸٪ موارد والدین خویشاوند درجه ۳ می باشند. ارقام بدست آمده از این بررسی نشان می دهد که ۲٪ از کل مددجویان تحت مراقبت مبتلا به PKU می باشند. فراوانی این بیماری در مددجویان دارای معلولیت ذهنی با علت نامشخص ۵٪ می باشد (۲)* در سال ۸۶ جهت دریافت خدمات به بیمارستان کودکان تبریز مطالعه ای توسط سیامک شیوا و محمد مهدوی تحت عنوان 'بررسی بالینی کودکان مبتلا به PKU در استان آذربایجان شرقی' انجام شد ۴۰ بیمار مبتلا به PKU مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه شایعترین شکایت بیماری تاخیر در شروع نشستن بود ۴۰٪ موارد، ۳۰٪ بیماران سابقه تشنج داشتند. ۳۱٪ از بیماران بالای یک سال قاذبه راه رفتن نبودند. ۵۲٪ آن ها نمیتوانستند حرف بزنند و ۵/۷۷٪ بیماران والدین منسوب داشتند. (۸)* مطالعه دیگری تحت عنوان ویژگی های بالینی و اپیدمیولوژی بیماران مبتلا به فنیل کتونوری در استان خراسان توسط شاپور بدیعی و همکارانش در سال ۹۲ انجام شد. در این مطالعه توصیفی کلیه بیماران شناسایی شده تا مهر ماه ۱۳۹۲ در دانشگاه علوم پزشکی مشهد که شامل ۸۱ نفر بودند جمعیت مطالعه را تشکیل دادند. در سال ۹۱ چهل مورد به ازای ۶۹۳۴۷ تولد زنده به وسیله غربالگری کشف شده است. نسبت فامیلی در ۸۰٪ بیماران وجود داشت. تنها ۱۰٪ بیماران با غربالگری در هفته اول شناسایی شده بودند و در ۹۰٪ باقی مانده شایعترین علت تاخیر تکاملی بوده است. میانگین سن تشخیص در این بیماران یک سال و هفت ماه بوده است. (۹)*



منابع

- منابع مأخذ:

1*: parivar k. studying genetic on phenylketonuria. medical journal of yazd university of medical sciences. vol:21. no3. november90. page:196-200

2*: velyan S. epidemiology PKU in Esfahan. medical journal of Esfahan: vol 8. p:23-30

3*: Robert M. kliegman. textbook of pediatrics, twentieth edition. 2016 by elsevier. vol 1. page 636-640

4*: ..Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities .Mol Genet Metab. 2010;99 Suppl 1:S64-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.10.183. Review

5*: Fidika A, Salewski C, Goldbeck L. Quality of life among parents of children with phenylketonuria (PKU). .Health Qual Life Outcomes. 2013 Mar 28;11:54. doi: 10.1186/1477-7525-11-54

.Hendriksz CJ, Walter JH. Update on phenylketonuria. Current Paediatrics. 2004 Oct 31;14(5):400-6 : *6

Aghasi P, Setoodeh A, Sayarifard A, Rashidiyan M, Sayarifard F, Rabbani A, Mahmoudi-Gharaei J. : *7
Intellectual and Developmental Status in Children With Hyperphenylalaninemia and PKU Who Were
.(Screened in a National Program. Iranian journal of pediatrics. 2015 Dec;25(6

Mahdavi M. medical journal of Tabriz university.vol 31.no2.summer 88.p:51-58:*8

Badyie SH.Medical journal of mashhad university of medical sciences:*9
P:571-578 jul-Aug 2014
